

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 7914

Ref. Expediente N° NC2021/0016433

Por la cual se otorga una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 1 de diciembre de 2021 con el N° NC2021/0016433, por JANSSEN SCIENCES IRELAND UNLIMITED COMPANY, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “DERIVADOS HETEROCÍCLICOS CONDENSADOS”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2020/034643 del 27 de mayo de 2020.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 947 el 10 de diciembre de 2021, habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A, la cual una vez fue estudiada por esta Oficina, se estableció que no desvirtúa la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El opositor afirma que *“La solicitud colombiana en trámite NC2021/0016433 que se refiere a “compuestos de derivado heterociclo condensado, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, procedimientos químicos para preparar estos compuestos y su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con infección por VHB”, no cumple los requisitos materiales para otorgársele el privilegio de patente de invención, tal como puede determinarse al valorar los siguientes argumentos:*

La Reivindicación 1, la estructura Markush carece de concisión, ya que incluye anillos monocíclicos o bicíclicos con múltiples opciones de sustituyentes, lo que genera ambigüedad en la definición del compuesto.

Las Reivindicaciones 7-10: Heredan la falta de concisión de la Reivindicación 1, al no definir claramente el radical 5 ni las funcionalidades químicas de los sustituyentes.

La Reivindicación 12: La mención de “excipientes farmacéuticamente aceptables” es demasiado amplia, sin especificar sustancias o concentraciones, lo que genera falta de claridad.

Las Reivindicaciones 17-18: No definen adecuadamente los compuestos combinados ni las concentraciones, lo que impide determinar las funcionalidades químicas.

Falta de claridad en la definición de resultados:

Resolución N° 7914

Ref. Expediente N° NC2021/0016433

La Reivindicación 11: Define un coeficiente inhibitorio del ADN del VHB como un resultado a alcanzar, sin especificar la naturaleza del compuesto, lo que incumple el criterio de claridad.

Excepción de patentabilidad:

Las Reivindicaciones 13-15: Reclaman el uso del compuesto como medicamento para tratar infecciones por VHB, lo cual no es patentable según el Artículo 21 de la Decisión 486, por tratarse de un uso distinto de un producto ya conocido.

Las Reivindicaciones 16, 27-28: Reclaman métodos terapéuticos para tratar infecciones por VHB, lo cual está excluido de la patentabilidad según el Artículo 20, literal (d) de la Decisión 486.

Falta de novedad y nivel inventivo:

El Documento WO2018/005881: Anticipa la materia reivindicada en la solicitud, ya que, la estructura Markush de la Reivindicación 1 es similar a la fórmula divulgada en el estado de la técnica. Los radicales y sustituyentes (halógenos, fenilos, alquilos, grupos hidroxilo, etc.) ya están descritos en el documento.

Las reivindicaciones 3, 4 y 7 no presentan diferencias significativas con respecto al estado de la técnica.

En las Reivindicaciones 11-18 los componentes reivindicados (inhibidores, vacunas, inmunomoduladores, etc.) ya están divulgados en el documento WO2018/005881, sin evidenciar un efecto técnico mejorado o inesperado.

Conclusión: La solicitud carece de concisión, claridad, novedad y nivel inventivo, y algunas reivindicaciones no son patentables según la Decisión 486 de 2000. Por lo tanto, se solicita la negación de la patente y el archivo del expediente”.

Respuesta del solicitante a argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El solicitante no ha presentado pruebas en el plazo estipulado conforme al artículo 43 de la Decisión 486, destinado a respaldar sus argumentos y proporcionar evidencia. En consecuencia, se concluye que el solicitante no ha respondido a los argumentos presentados por el opositor.

Respuesta de la Oficina

Las objeciones a las reivindicaciones 1,7-10, 12 y 17-18, por falta de concisión, , así como la objeción de la reivindicación 11 por falta de claridad por ser un resultado a alcanzar referidas por el opositor, y las objeciones de las reivindicaciones 13-15, hacen referencia a usos de la composición como medicamento para prevenir o tratar una infección por VHB 16, 27-28 establecen una composición y métodos para tratar infecciones por VHB.

Las reivindicaciones se refieren a métodos para tratar infecciones por VHB. se consideran superadas mediante las modificaciones presentadas bajo el radicado NC2021/0016433 del 10 de octubre del 2024.

Esta oficina considera que el documento WO2018/005881, no es pertinente ya que en la estructura Markush de la invención el grupo fenilo sustituido está unido al anillo de tetrahidro-2H-pirazolo mediante un grupo carbonilo, mientras que la estructura de fórmula

Resolución N° 7914

Ref. Expediente N° NC2021/0016433

(I) en el documento WO2018/005881 el grupo fenilo sustituido se une mediante un grupo amida al anillo de está unido al anillo de tetrahidro-2H-pirazolo. No existe evidencia en el documento citado se sugiera que la sustitución del yodo por cloro implique ventajas o efectos técnicos relacionados con la actividad contra el virus de la hepatitis B, adicionalmente el compuesto 215 no fue evaluado en el documento por su actividad antiviral, sino solo en estudios fisicoquímicos para confirmar configuraciones estructurales.

Esta Dirección encuentra que los documentos y argumentos del opositor no afectan la patentabilidad de la solicitud en estudio.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 12382 de 16 de julio de 2024, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante presentó junto a la respuesta radicada bajo el número NC2021/0016433 el 10 de octubre de 2024, las reivindicaciones 1 a 13 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 13 presentes en el radicado N° NC2021/0016433 del 10 de octubre de 2024, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refiere compuestos derivados de 12 - fenilcarbonilhexahidropirido[4',3':3,4]pirazolo[5,1-d][1,2,5]oxadiazepina de fórmula (I) con un sustituyente R1 el cual es un grupo fenilo unido directamente al carbonilo, en lugar de unirse al átomo de N de la amida, útil en el tratamiento de enfermedades asociadas a la infección por VHB (pág. 1, líneas 5 a 8), que difiere de la información del estado de la técnica más cercano (WO2018/005881) en que el compuesto de la invención presenta un sustituyente R¹ el cual es un grupo fenilo unido directamente al carbonilo, mientras que el compuesto de formula (I) en el documento (WO2018/005881) indica el sustituyente R⁴ el cual puede ser un fenilo unido mediante un átomo de N de la amida (Resumen y reivindicación 1).

Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, estos compuestos de fórmula (I) muestran valores de CE₅₀ entre 0.039 µM y 2.5 µM para actividad antiviral y 1.44 µM a 50 µM para citotoxicidad, evidenciando una inhibición significativa del VHB en los compuestos analizados. (Descripción, Tabla 8, Pág. 282 a 292).

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 13 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y esta Oficina encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Que el solicitante en el escrito radicado bajo el NC2021/0016433 el 10 de octubre de 2024, y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: **“COMPUESTOS DERIVADOS DE HEXAHIDROPIRIDO[4',3':3,4]PIRAZOLO[5,1-D][1,2,5]OXADIAZEPIN SUSTITUIDOS**

Resolución N° 7914

Ref. Expediente N° NC2021/0016433

CAPACES DE MODULAR EL ENSAMBLAJE DE LA CAPSIDE EN EL VIRUS DE LA HEPATITIS B Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO 2: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“COMPUESTOS DERIVADOS DE HEXAHIDROPIRIDO[4',3':3,4]PIRAZOLO[5,1-D][1,2,5]OXADIAZEPIN SUSTITUIDOS CAPACES DE MODULAR EL ENSAMBLAJE DE LA CAPSIDE EN EL VIRUS DE LA HEPATITIS B Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”

Clasificación IPC: C07D 471/14, C07D 498/14, A61K 31/551, A61P 31/12.

Reivindicaciones: 1 a 13 incluidas en el radicado bajo el No NC2021/0016433 del 10 de octubre de 2024, de acuerdo con el Anexo No. 1.

Titular: JANSSEN SCIENCES IRELAND UNLIMITED COMPANY.

Dirección: BARNAHELY, RINGASKIDDY CO, CORK, IRLANDA.

Inventores: Scott D KUDUK, Lili HU, Koen VANDYCK, Sandrine Céline GROSSE, Jan Martin BERKE, Zhanling CHENG, Gang DENG, Lindsey Graham DERATT, Yimin JIANG, Tim Hugo Maria JONCKERS, Bart Rudolf Romanie KESTELEYN, Morgan Charles R. LECOMTE, Carolina MARTINEZ LAMENCA, Serge Maria Aloysius PIETERS, Wim Gaston VERSCHUEREN, Yanping XU y Pierre Jean-Marie Bernard RABOISSON.

Prioridades N° 28/05/2019, EP, 19176933.0.
28/05/2019, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/853,533.
20/04/2020, CN (CHINA), PCT/CN2020/085720.

Solicitud internacional N°: PCT/US2020/034643 **Fecha:** 27 de mayo de 2020.

Vigente desde: 27 de mayo de 2020 **Hasta:** 27 de mayo de 2040.

ARTÍCULO 3: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

Resolución N° 7914

Ref. Expediente N° NC2021/0016433

ARTÍCULO 4: Notificar el contenido de la presente resolución a JANSSEN SCIENCES IRELAND UNLIMITED COMPANY, y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 25 de febrero de 2025

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



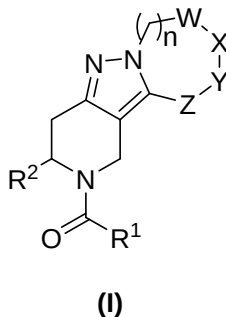
Firmado digitalmente
por: DIEGO ANDRES
SOLANO OSORIO
Fecha: 2025.02.25
17:02:47 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

Ref. Expediente N° NC2021/0016433

ANEXO No. 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un compuesto de Fórmula (I),



o un estereoisómero o tautómero del mismo,

en donde

R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en Cl, F, CN, CH₃, CF₃ y CF₂H;

R² se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más F;

n es un número entero de 0 o 1;

W es CHR³ o C=CH₂;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, F, OH, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con OH o F, CONH-alquilo C₁₋₄, CONH-cicloalquilo C₃₋₆, NHSO₂-alquilo C₁₋₄ y NHSO₂-cicloalquilo C₃₋₆;

X es CH₂;

Y es NR⁵;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en

H,

alquilo C₁₋₄,

alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más F,

alquilo C₁₋₄ sustituido con un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros contiene opcionalmente uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos independientemente de N, O y S, y

en donde dicho anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógenos, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, CH₂CF₃, alquilo C₁₋₄, OH, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂H, SO₂N(CH₃)₂ y cicloalquilo C₃₋₄; y

Ref. Expediente N° NC2021/0016433

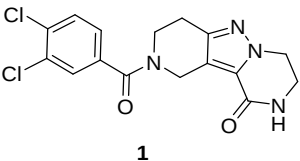
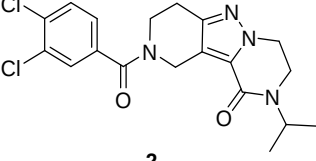
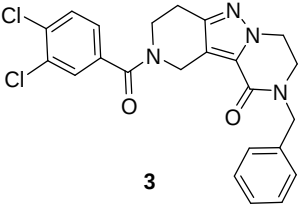
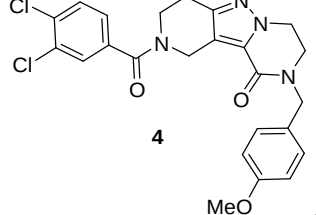
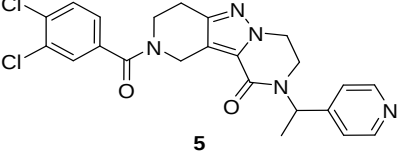
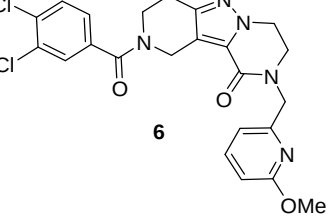
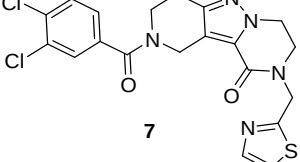
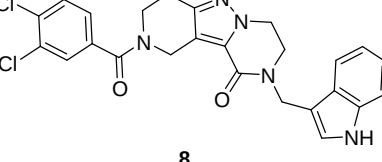
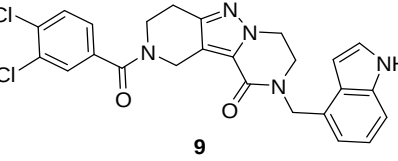
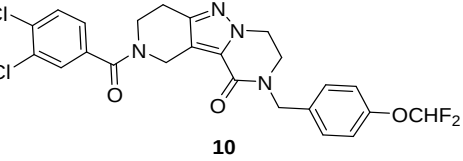
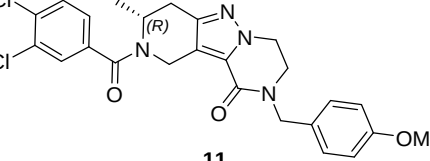
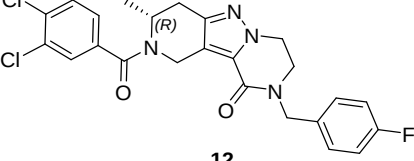
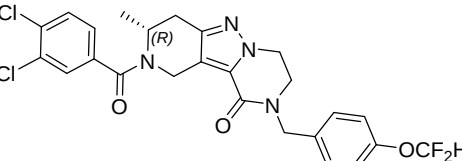
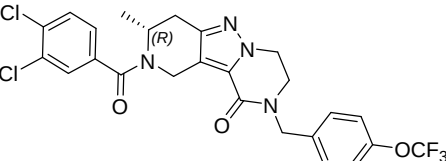
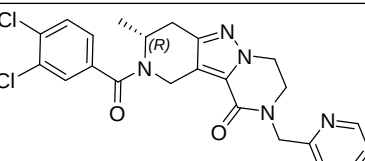
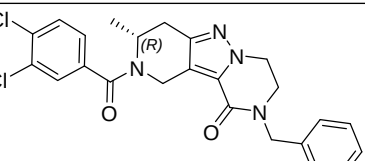
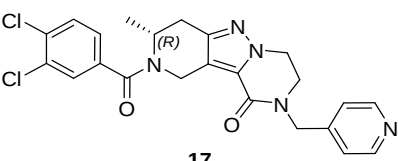
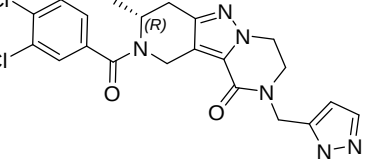
Z se selecciona del grupo que consiste en C(=O) y C(=S),
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes cloro.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R² es H o metilo.
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Z es C=O.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R¹ es diclorofenilo.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde W es CH₂ o CHF.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos independientemente de N, O y S, y en donde dicho anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógenos, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂H y cicloalquilo C₃₋₄.
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R⁵ es alquilo C₁₋₄ sustituido con un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos, siendo los heteroátomos N, y en donde dicho anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógenos, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂H y cicloalquilo C₃₋₄.
9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, es fenilo, piridilo, pirazolilo o indolilo, y en donde dicho anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógenos, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂H y cicloalquilo C₃₋₄.
10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, es fenilo, piridilo, pirazolilo o indolilo, y en donde dicho anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógenos, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃ y OCF₂H.

Resolución N° 7914

Ref. Expediente N° NC2021/0016433

11. El compuesto de la reivindicación 1 donde el compuesto es:

 1	 2
 3	 4
 5	 6
 7	 8
 9	 10
 11	 12
 13	 14
 15	 16
 17	 18

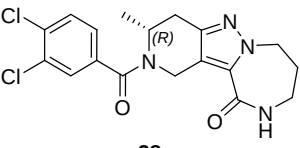
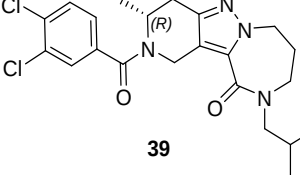
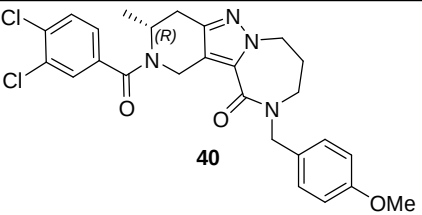
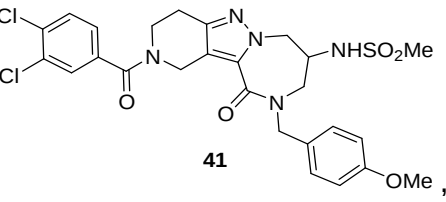
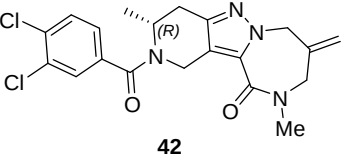
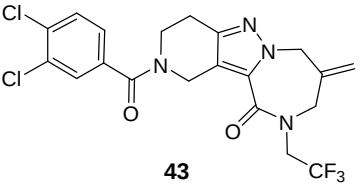
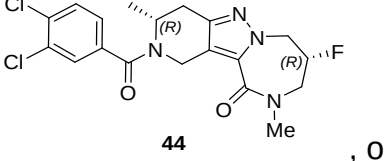
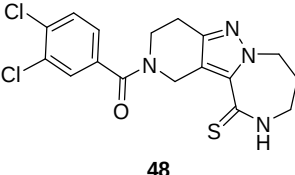


Resolución N° 7914

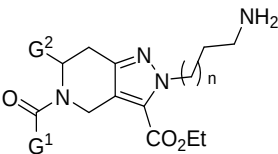
Ref. Expediente N° NC2021/0016433



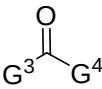
Ref. Expediente N° NC2021/0016433

 38	 39
 40	 41
 42	 43
 44	 48

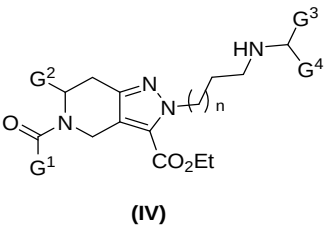
12. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y que comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
13. Un método para la preparación de un compuesto de Fórmula (I), que comprende al menos una etapa entre las etapas a), b), c), d), e) y f):



a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II), (II), con un



compuesto de Fórmula (III), (III), en presencia de NaBH₃CN, para formar un compuesto de Fórmula (IV),

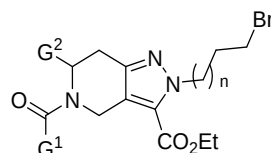


en donde n es un número entero de 0 o 1;
G¹ es diclorofenilo;
G² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

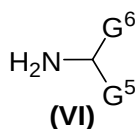
Ref. Expediente N° NC2021/0016433

G^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}

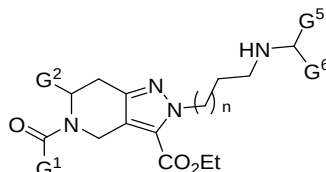
G^4 es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos independientemente de N, O y S, y en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógenos, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , OCF_3 , OCF_2H y cicloalquilo C_{3-4} ;



b) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (V), (V), , con un



compuesto de Fórmula (VI), (VI), , en presencia de yoduro de potasio (KI),



para formar un compuesto de Fórmula (VII), (VII), ,

en donde n es 0,

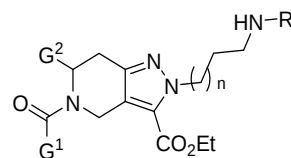
G^1 es diclorofenilo;

G^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

G^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

G^6 es alquinilo C_{2-5} ,

un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos independientemente de N, O y S, y en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógenos, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , OCF_3 , OCF_2H , cicloalquilo C_{3-4} y $SO_2N(CH_3)_2$;

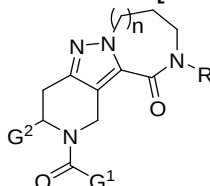


c) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VIII), (VIII) con 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (TBD) o trimetilaluminio ($Al(CH_3)_3$),

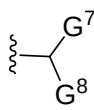
Resolución N° 7914

Ref. Expediente N° NC2021/0016433

opcionalmente en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), para



formar un compuesto de Fórmula (IX), (IX)

en donde R es hidrógeno o 

n es un número entero de 0 o 1;

G¹ es diclorofenilo o *terc*-butóxido;

G² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

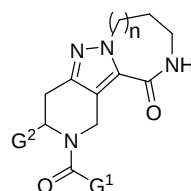
G⁷ es alquilo C₁₋₄,

alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más F,

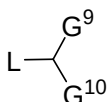
un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos independientemente de N, O y S, y en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógenos, CN, CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂CH₃, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂H, cicloalquilo C₃₋₄ y SO₂N(CH₃)₂,

alquinilo C₂₋₅;

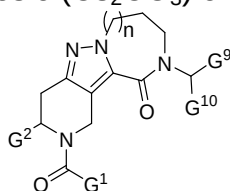
G⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;



d) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (X), (X) con un compuesto



de Fórmula (XI), (XI) en presencia de una base no nucleofílica, más particularmente carbonato de cesio (Cs₂CO₃) o hidruro de sodio (NaH) para formar



un compuesto de Fórmula(XII), (XII),

en donde n es un número entero de 0 o 1;

Resolución N° 7914

Ref. Expediente N° NC2021/0016433

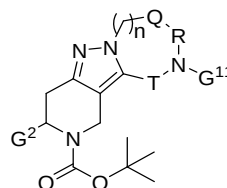
G^1 es diclorofenilo;

G^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

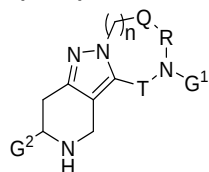
G^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

G^{10} es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos independientemente de N, O y S, y en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógenos, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , OCF_3 , OCF_2H , cicloalquilo C_{3-4} , $C(=O)Ot-Bu$ y $SO_2N(CH_3)_2$;

L es bromuro, cloruro o yoduro;



e) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XIII), (XIII), con un ácido fuerte, más particularmente ácido clorhídrico (HCl) o ácido trifluoroacético (TFA),



para formar un compuesto de Fórmula (XIV), (XIV),

en donde n es un número entero de 0 o 1;

G^2 es hidrógeno o metilo;

G^{11} es H,

alquilo C_{1-4} ,

alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más F,

alquilo C_{1-4} sustituido con un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, en donde el anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos independientemente de N, O y S, y

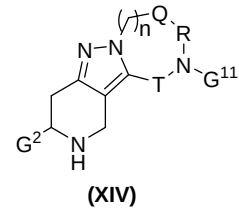
en donde dicho anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógenos, CN, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CF_2CH_3 , alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , OCF_3 , OCF_2H y cicloalquilo C_{3-4} ;

Q es CH_2 , CHF, $CH(CH_2OH)$, $CH(CH_2F)$, $C=CH_2$ o $CHNHOSO_2CH_3$;

R es CH_2 u O;

Ref. Expediente N° NC2021/0016433

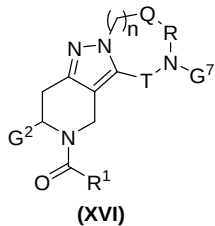
T es C=O o C=S;



f) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XIV),



compuesto de Fórmula (XV), (XV), en presencia de una base no nucleofílica, más particularmente carbonato de sodio (Na₂CO₃), trietilamina (Et₃N) o diisopropiletilamina (DIPEA), para formar un compuesto de Fórmula (XVI),



en donde R₁ es diclorofenilo y en donde G², n, Q, R, T y G¹¹ se han definido en la etapa e),

a condición de que

cuando el proceso comprende la etapa a, el proceso comprende además la etapa c,

cuando el proceso comprende la etapa b, el proceso comprende además la etapa c y

cuando el proceso comprende la etapa e, el proceso comprende además la etapa f.